

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 日 本 国 特 許 庁

28.12.20

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

—999/7397

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1999年 1月22日

REC'D 18 FEB 2000

WIPO PCT

出 願 番 号  
Application Number:

平成11年特許願第014319号

出 願 人  
Applicant(s):

日本曹達株式会社

09/869458

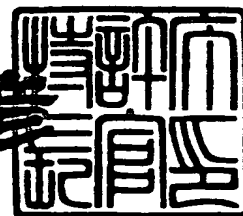
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 2月 4日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3002729

【書類名】 特許願

【整理番号】 99YM03

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 41/28

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県中頸郡中郷村大字藤沢 9 5 0 \* 日本曹達株式会社  
二本木工場内

【氏名】 寒河江 隆浩

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県中頸郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社  
二本木工場内

【氏名】 宮澤 靖之

【特許出願人】

【識別番号】 000004307

【氏名又は名称】 日本曹達株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096482

【弁理士】

【氏名又は名称】 東海 裕作

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005256

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9721463

【プルーフの要否】 要

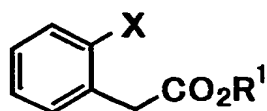
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ケテンシリルアセタールを経由するフェニル酢酸エステル誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

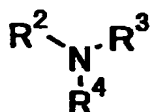
【化 1】



一般式 (I)

(式中 X は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロアルキル基、置換基を有してもよいアリールスルホニルオキシアルキル基、または置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシアルキル基を表わし、 $R^1$  は低級アルキル基を表す。) で表されるフェニル酢酸エステル誘導体に、一般式 (I I)

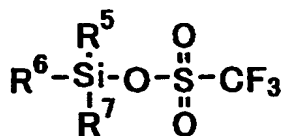
【化 2】



一般式 (I I)

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  は、同一または異なってもよく、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。) で表される 3 級アミン化合物、及び一般式 (I I I)

【化 3】

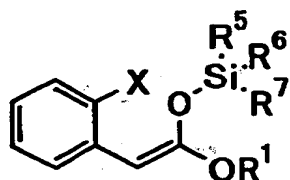


一般式 (I I I)

(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び  $R^7$  は、同一または異なってもよく、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表わす。) で表される有機ケイ素化合物を反

応させて、生成するトリフルオロメタンスルホン酸の塩を除去して得られる一般式 (IV)

【化 4】



一般式 (IV)

(式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、またはR<sup>7</sup>は前記と同じ基を表わす) で表されるケテンシリルアセタール化合物にルイス酸存在下、一般式 (V)

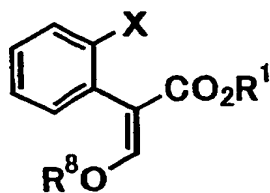
【化 5】



一般式 (V)

(式中、R<sup>8</sup>はアルキル基、アリール基、アラルキル基、またはハロアルキル基を表す。) で表されるオルトギ酸エステル化合物を反応させることを特徴とする一般式 (VI)

【化 6】



一般式 (VI)

(式中、X、R<sup>1</sup>、またはR<sup>8</sup>は前記と同じ基を表わす。) で表されるフェニル酢酸エステル誘導体のアルコキシメチレン化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は農薬、医薬等の中間体として有用な化合物、更に詳しくは農薬、医薬等の中間体として有用なフェニル酢酸エステル誘導体、特にアルコキシメチレン基を有する化合物を高収率かつ、効率よく高い選択性をもって製造する方法に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

フェニル酢酸エステルのアルコキシメチレン誘導体は農薬、医薬等の中間体として重要であり、例えばWO97/25729号広報には、イソクロマノン等を出発原料とする一連の化合物並びに製造方法が記載されている。

#### 【0003】

一方、EP178826号広報にはフェニル酢酸エステル類より、対応するケテンシリルアセタール体を有機金属試薬とシリル化剤から生成させ、次いでアルコキシメチレン化することによるフェニル酢酸エステルのアルコキシメチレン誘導体の製造方法が記載されている。

#### 【0004】

更に、M. G. Hutchings等 (Tetrahedron, 1988, 3727) は、エーテル中、メタンスルホン酸トリメチルシリルエステルおよびトリエチルアミンを用いてフェニル酢酸エステル誘導体のシリルアセタール化反応及び、四塩化チタンおよびオルトギ酸メチルによるアルコキシメチレン化反応について報告している。

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

しかし、イソクロマノン等を原料とする場合には、複数の工程を要する上に原料が高価であり、工業的にはその経済性を満足させるものではなかった。また、フェニル酢酸エステルのフェニル基上にハロアルキル基、またはアルキルもしくはアリールスルホニルオキシアルキル基等の反応性の高い官能基が存在する場合、有機金属試薬とシリル化剤を用いる汎用な条件では、望まない分子内環化等の副反応により、目的物の得量が著しく低くなるなど満足すべき結果が得られていなかった。また、ケテンシリルアセタールを経由する方法においてもその収率は

3 3. 6%と低く満足のいくものではなかった。また、反応溶媒をエーテルから塩化メチレンに代えることで収率が向上することが記載されているが、本発明者らが追試したところ、反応系はかなり複雑となり収率の向上は認められなかった

【0006】

従って、本発明は、上記フェニル酢酸エステルのアルコキシメチレン化を高選択的に行い、目的物を高収率かつ高効率に得ることのできる経済的に優れた、フェニル酢酸エステル誘導体のアルコキシメチレン体の工業的な製造方法を提供しようとするものである。

【0007】

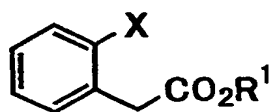
【課題を解決するための手段】

本発明者等は、フェニル酢酸エステル誘導体のケテンシリルアセタールを合成する際生成するトリフルオロメタンスルホン酸の塩を除去した後に、オルトギ酸エステルをルイス酸の存在下、反応させることで目的とするフェニル酢酸エステル誘導体のメトキシメチレン化合物を高選択的かつ高収率で製造することができ、本発明を完成するに至った。

【0008】

即ち、本発明は、一般式 (I)

【化 7】

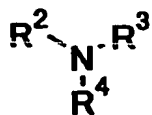


一般式 (I)

(式中 X は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロアルキル基、置換基を有してもよいアリールスルホニルオキシアルキル基、または置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシアルキル基を表わし、 $R^1$  は低級アルキル基を表す。) で表されるフェニル酢酸エステル誘導体に、一般式 (II)



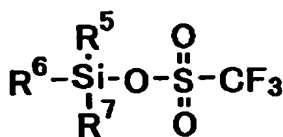
【化 8】



一般式 (I I)

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、同一または異なってもよく、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。) で表される 3 級アミン化合物、及び一般式 (I I I)

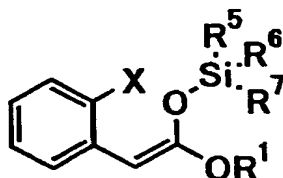
【化 9】



一般式 (I I I)

(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び  $R^7$ は、同一または異なってもよく、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表わす。) で表される有機ケイ素化合物を反応させて、生成するトリフルオロメタンスルホン酸の塩を除去して得られる一般式 (I V)

【化 10】



一般式 (I V)

(式中、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、または  $R^7$ は前記と同じ基を表わす) で表されるケテンシリルアセタール化合物にルイス酸存在下、一般式 (V)

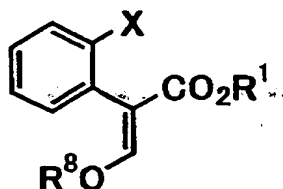
【化 11】



一般式 (V)

(式中、 $R^8$ はアルキル基、アリール基、アラルキル基、またはハロアルキル基を表す。)で表されるオルトギ酸エステル化合物を反応させることを特徴とする一般式 (V I)

【化 1 2】



一般式 (V I)

(式中、X、 $R^1$ 、または $R^8$ は前記と同じ基を表わす。)で表されるフェニル酢酸エステル誘導体のメトキシメチレン化合物の製造方法に関する。

【0 0 0 9】

【発明の実施の形態】

本発明の方法に用いられる一般式 (I) で表わされる化合物中、Xは、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロアルキル基、置換基を有してもよいアリールスルホニルオキシアルキル基、または置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシアルキル基を表わす。具体的には、メチル基、メトキシ基、クロルメチル基、メタンスルホニルオキシメチル基、p-トルエンスルホニルオキシメチル基等を例示することができる。

【0 0 1 0】

本発明の方法に用いられる一般式 (I) で表わされる化合物中、 $R^1$ は、低級アルキル基を表わし、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基等を例示することができる。

【0 0 1 1】

本発明において、一般式 (I) で表されるフェニル酢酸エステル誘導体を一般式 (I V) で表わされるケテンシリルアセタール体に変換する方法は、一般式 (I I) で表わされる3級アミンを塩基として用い、一般式 (I I I) で表わされるシリルトリフラートをシリル化剤に用いケテンシリルアセタール体に変換する方法が、特にXとしてハロアルキル基等の反応活性な官能基を有する場合、有効

である。

#### 【0012】

一般式 (I I) で表わされる 3 級アミン中、 $R^2 \sim R^4$  は同一または異なっているてもよく、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。具体的には、エチル基、プロピル基、ブチル基、またはベンジル基等を例示することができる。更にこれらの組み合わせとして、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等を例示することができる。これらのアミンはトリフルオロメタンスルホン酸シリルエステルに対して通常 1 等量用いる。

#### 【0013】

一般式 (I I I) で表わされる化合物中、 $R^5 \sim R^7$  は同一または異なっているてもよく、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。具体的には、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*t*-ブチル基またはベンジル基等を例示することができる。更に組み合わせとして、トリメチルシリルトリフレート、ジメチルフェニルシリルトリフレート、トリエソプロピルシリルトリフレート、または *t*-ブチルジメチルシリルトリフレート等を例示することができる。これらのシリルエステルは、通常フェニル酢酸に対して 1 ~ 1.5 等量用いる、好ましくは 1 ~ 1.2 等量用いる。

#### 【0014】

反応は、0℃ ~ 室温で行われるが、化合物の安定性等を考慮すると通常は 0℃ で行われる。反応の溶媒として、生成するトリフルオロメタンスルホン酸の塩を取り除くために、トルエン等の炭化水素、ジエチルエーテル等のエーテル類が好ましく用いられる。

#### 【0015】

トリフルオロメタンスルホン酸の塩を取り除く方法としては、特に限定はされないが、例えば、反応系から遊離した塩を注射器で系外に吸い出す方法、または分液する方法等を例示することができる。一般式 (I V) で表わされるシリルエーテルは水分に対して不安定であるため、これらの操作は外気を遮断した不活性ガス中で行うのが好ましい。しかし、シリル基が *t*-ブチルジメチル基のような

嵩高い置換基である場合には、空气中で分液等の操作を行うこともできる。

【0016】

本発明において一般式 (I V) で表わされるケテンシリルアセタールから一般式 (V I) のフェニル酢酸エステル誘導体のアルコキシメチレン化合物に導くためには、ルイス酸存在下、一般式 (V) で表わされるオルトギ酸エステルと縮合させる方法が採られる。

【0017】

本発明において、反応を促進し、反応の選択性を高めるために添加するルイス酸類としては、例えばハロゲン化チタン、ハロゲン化アルミニウム、ハロゲン化ホウ素、ハロゲン化鉄、ハロゲン化鉛、ハロゲン化亜鉛等のハロゲン化金属類を、またはジクロロチタンジイソプロポキシドのような部分的に低級アルコキシ基で置換されたハロゲン化金属等を例示することができる。本発明において添加するルイス酸類は、上記のルイス酸類の中から適宜選ばれ、単独または混合して使用される。上記のルイス酸類の量は、特に限定されるものではなく、反応がスムーズに行われる適量を用いればよいが、ケテンシリルアセタール 1 モルに対して 1 モルの添加によって所望の反応が好ましく促進され、更に過剰量を用いても反応の好ましい促進を期待できる。

【0018】

一般式 (V) で表わされるオルトギ酸エステル中、R 8 はアルキル基、アリール基、アラルキル基、またはハロアルキル基を表わす。具体的には、メチル基、ベンジル基、フェニル基、またはクロルエチル基等を例示することができる。

【0019】

アルコキシメチレン化反応に用いる溶媒としては、具体的にはクロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類を例示することができる。これらの溶媒は反応において適宜選ばれ、単独又は混合して使用される。溶媒の使用量は特に限定されるものでなく、できるだけ均一な反応を行いうる程度の量で良く、必要量又は適量以上に使用する必要はない。反応に使用される溶媒量 (リットル) は

通常の等モル反応における原料物質の全添加量に対し、2から20リットル/Kg程度であり、更に好ましくは4から8リットル/Kgが用いられる。

# 【0020】

以下、実施例により、更に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定される物ではない。尚、実施例及び比較例中において示される%は、重量%を意味する。

# 【0021】

## 【実施例】

実施例1 (2-(2-クロロメチルフェニル)-1-メトキシ-1-トリメチルシリルオキシエチレンの製造)

トリメチルシリルトリフレート2.22gとトリエチルアミン1.01gを10mlのジエチルエーテルに溶解し室温で10分攪拌した後に滴下ロートへ移した。この溶液をメチル-2-クロロメチルフェニルアセテート1.59gをジエチルエーテル10mlに溶解させた溶液へ0℃で滴下した。室温で4時間攪拌し、静置した後に分離した2層のうち下の層をシリンジで抜き取り、残りのエーテル層のエーテルを0℃で減圧留去し表記化合物2.73gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  0.19 (9H, TMS)、3.68 (3H,  $\text{OCH}_3$ )、4.60 (2H,  $\text{CH}_2$ )、4.76 (1H, CH)、7.18-7.26 (2H, ArH)、7.68 (1H, ArH)

# 【0022】

実施例2 (2-クロロメチルフェニル-3-メトシアクリル酸メチルの製造)

実施例1で得られた2-(2-クロロメチルフェニル)-1-メトキシ-1-トリメチルシリルオキシエチレン2.73gに10mlのジクロロメタンを加え、この溶液を四塩化チタン1.9g及びオルトギ酸トリメチル1.1gを0℃で、20mlのジクロロメタンに加えた溶液に0℃で滴下した。

室温で2時間反応させ、高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、65.9%で目的のメトキシメチレン体が生成した。得られた反応混合物に水及び塩酸を加え酸性とし抽出した。有機層を水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.22 (3H,  $\text{CH}_3$ )、3.34 (3H,  $\text{CH}_3$ )、4.00 (2H,  $\text{CH}_2$ )、7.24 (1H, CH)

【0023】

比較例 1 (2-(2-クロロメチルフェニル)-1-メトキシ-1-トリメチルシリルオキシエチレンの製造)

トリメチルシリルトリフレート 2.22 g と トリエチルアミン 1.01 g を 10 ml のジクロロメタンに溶解し室温で 10 分攪拌した後に滴下ロートへ移した。この溶液をメチル-2-クロロメチルフェニルアセテート 1.59 g をジクロロメタン 10 ml に溶解させた溶液へ 0℃ で滴下した。室温で 4 時間攪拌し、得られたケテンシリルアセタールのジクロロメタン溶液を四塩化チタン 1.9 g 及びオルトギ酸トリメチル 1.1 g を 0℃ で、10 ml のジクロロメタンに加えた溶液に 0℃ で滴下した。

室温で 12 時間反応させ、高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、13.0% で目的のメトキシメチレン体を得られた。

【0024】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明の方法を用いれば、一般式 (I V) で表わされるフェニル酢酸エステル誘導体のアルコキシメチレン化合物を効率よく合成することができる。特に、X として反応活性な置換基を有する場合、本発明の方法は有効である。

## 【書類名】要約書

## 【要約】

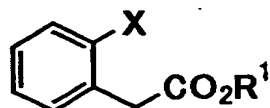
## 【課題】

種々の置換基を有するフェニル酢酸エステル類のアルコキシメチレン化を高選択的に行い、目的物を高収率かつ高効率に得ることのできる経済的に優れた、フェニル酢酸エステル誘導体のアルコキシメチレン体の工業的な製造方法を提供する。

## 【解決手段】

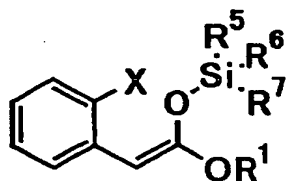
一般式（I）で表わされるフェニル酢酸誘導体に置換シリルトリフラートを塩基の存在下反応させ一般式（IV）で表わされるケテンシリルアセタールを得、その際生成するトリフラートの塩を分離し、引き続き、ルイス酸存在下ギ酸エステル類と反応させて一般式（VI）で表わされるフェニル酢酸エステル誘導体のアルコキシメチレン化合物を製造する。

## 【化 1】



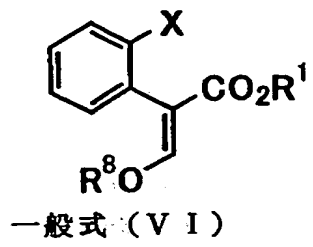
一般式（I）

## 【化 2】



一般式（IV）

【化 3】





認定・付加情報

|         |                    |
|---------|--------------------|
| 特許出願の番号 | 平成11年 特許願 第014319号 |
| 受付番号    | 59900053280        |
| 書類名     | 特許願                |
| 担当官     | 第六担当上席 0095        |
| 作成日     | 平成11年 2月 3日        |

<認定情報・付加情報>

|       |             |
|-------|-------------|
| 【提出日】 | 平成11年 1月22日 |
|-------|-------------|

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000004307]

|          |                   |
|----------|-------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月22日       |
| [変更理由]   | 新規登録              |
| 住 所      | 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 |
| 氏 名      | 日本曹達株式会社          |